

MONARCH 3

*Добавление **абемациклиба** к гормонотерапии ингибиторами ароматазы при лечении метастатического HR+HER2- рака молочной железы (PMЖ) приводит к **значимому улучшению беспрогрессивной выживаемости**, но не демонстрирует статистически значимого снижения риска смерти пациенток в постменопаузе, не получавших ранее гормонотерапию по поводу метастатического рака молочной железы [1-3]*

Основные моменты

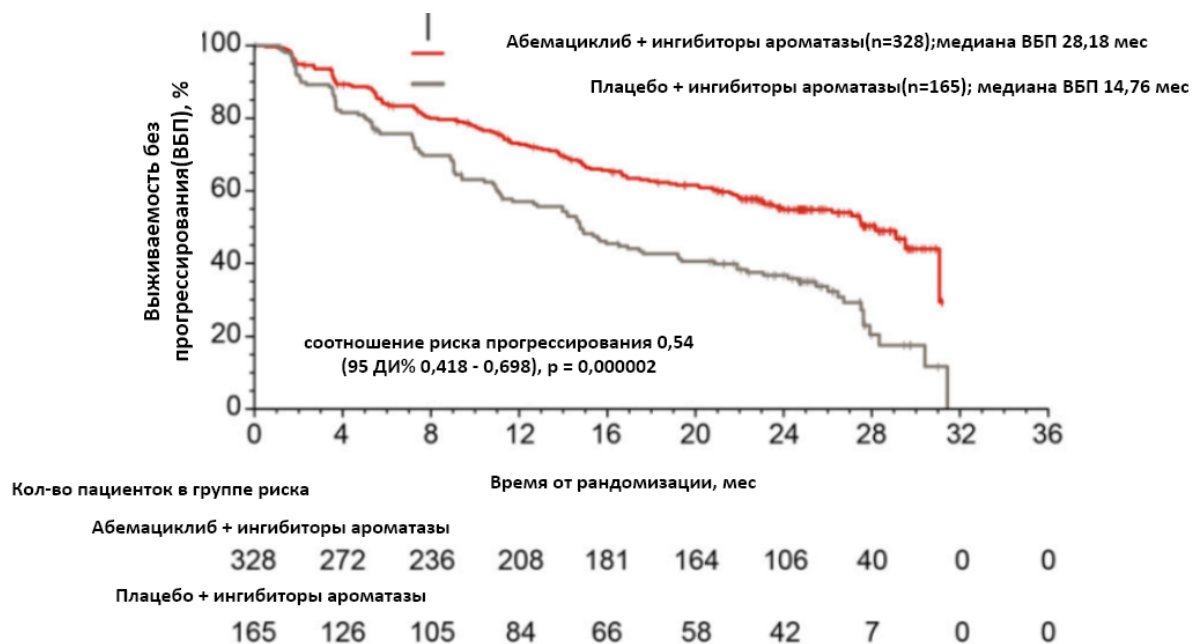
- 493 пациентки с метастатическим раком HR+HER2- PMЖ были рандомизированы в соотношении 2 к 1 для лекарственного лечения по схеме:
 - абемациклиб + нестероидные ингибиторы ароматазы (летрозол/анастрозол)
 - по схеме плацебо + нестероидные ингибиторы ароматазы (летрозол/анастрозол) [1-3]

- В исследование включались как те пациентки, что не получали ранее никакой гормонотерапии, так и те пациентки, которые ранее получали гормонотерапию, но столкнулись с рецидивом заболевания спустя 12 и более месяцев от завершения адъювантной гормонотерапии (**позднее прогрессирование**)

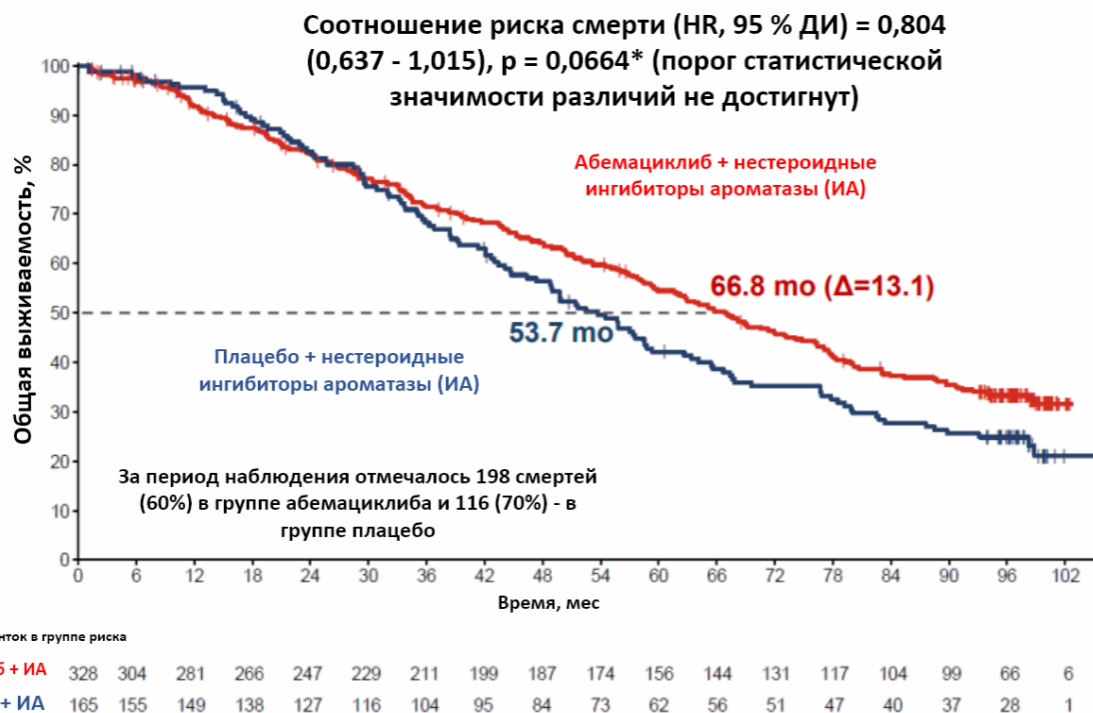
Более половины пациенток (около 55 - 60% в каждой группе) перед включением в исследование столкнулись с прогрессированием заболевания после ранее проведенного лечения.

Около 40% пациенток в каждой группе получали химиотерапевтическое лечение в нео - либо адъювантном режиме[1]

- Дизайн исследования: многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое и плацебо - контролируемое исследование III фазы
- Режимы лечения:
 - абемациклиб 150 мг х 2 раза в сутки непрерывно, внутрь в виде таблеток
 - летрозол 2.5 мг в сутки непрерывно либо анастрозол 1 мг в сутки непрерывно
- При среднем сроке наблюдения около 8.1 лет, добавление **абемациклиба** к ингибиторам ароматазы (ИА) приводило:
 - к улучшению выживаемости без прогрессирования: **28.1 месяцев против 14,7 месяцев** (HR 0.54; 95% ДИ 0.41 - 0.69; P = 0.001) в общей популяции [1, 3]



- добавление **абемациклиба** к **ИА** приводило к значимому выигрышу в **выживаемости без прогрессирования** практически во всех подгруппах - вне зависимости от того, были ли у пациенток висцеральные метастазы или костные, имело ли заболевание характер de novo метастатического или рецидива после ранее проведенного радикального лечения, применялся ли анастрозол либо летрозол - выигрыш был сопоставимым для всех из перечисленных подгрупп.
- однако, статистически значимых различий в общей выживаемости (длительности жизни пациенток), по данным финального анализа, нет: **66,8 месяцев против 53,7 месяцев** (HR: 0.804; 95% ДИ: 0.637-1.015; p = 0.0664) [2]

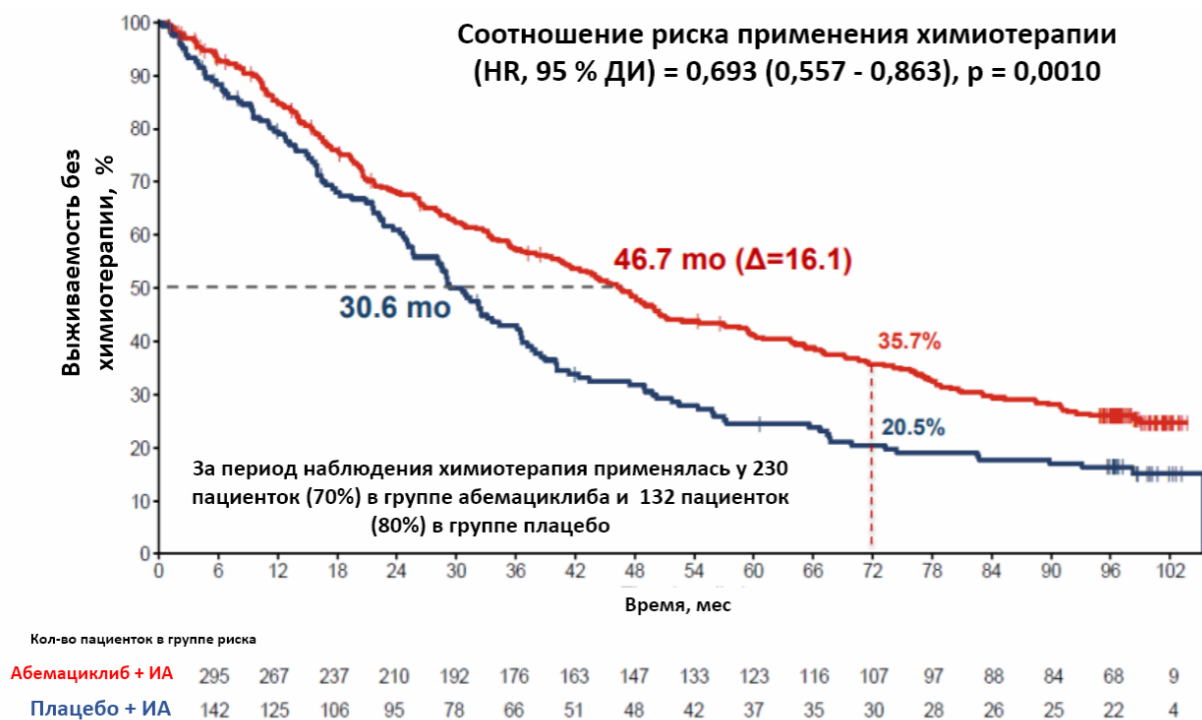


Наряду с отсутствием статистически значимых различий в общей выживаемости между двумя группами, отмечается нумерическое различие в 12 с лишним месяцев в пользу группы абемациклиба.

Однако, клиническая значимость нумерических различий компрометируется фактом того, что в группе контроля лишь 30% пациенток получали CDK4/6 - ингибиторы после прогрессирования, и в большинстве случаев - палбоциклиб.

Параметр, %	Абемациклиб + ингибиторы ароматазы	Плацебо + ингибиторы ароматазы
Пациентки, получившие системную терапию после прогрессирования	234 (71)	142 (86)
Гормонотерапия	196 (60)	121 (73)
Химиотерапия	136 (41)	102 (62)
Таргетная терапия	94 (29)	80 (48)
Другое	39 (12)	29 (18)
Пациентки, получившие CDK4/6 - ингибиторы в последующих линиях	38 (12)	52 (32)
Палбоциклиб	25 (8)	41 (25)
Абемациклиб	10 (3)	7 (4)
Палбоциклиб + Абемациклиб	2 (<1)	2 (1)
Рибоциклиб	1 (<1)	2 (1)

Однако, применение абемациклиба позволяет отсрочить время начала применения химиотерапии по поводу метастатического рака молочной железы: время до применения химиотерапии составили 46,7 месяцев в группе абемациклиба и 30,6 месяцев в группе плацебо (HR 95 % ДИ =0,693 (0,557 - 0,863), p = 0,001



- Частота объективного ответа составляла:
 - 47 % в группе абемациклиб + ИА (61% для популяции пациенток с измеримыми очагами по RECIST 1.1.)
 - 37% в группе плацебо + ИА (49% для популяции пациенток с измеримыми очагами по RECIST 1.1.)
- Нежелательные явления при применении абемациклиба были практически у всех пациенток[1]:
 - диарея с частотой 83% (10 % - 3 степени по CTCAE 4.0)
 - нейтропения с частотой 47% (28% - 3-4 степени по CTCAE 4.0)*
 - слабость - 44% пациенток (2 % -3 степени по CTCAE 4.0)
 - трансаминаземия с частотой до 15% (4 - 7% - 3 степени по CTCAE 4.0)
 - тошнота с частотой 42% (1 % - 3 степени по CTCAE 4.0), рвота - 32% (2% - 3 степени по CTCAE 4.0)
 - боли в животе с частотой 33% (2% - 3 степени по CTCAE 4.0)
 - анемия с частотой 35 % (9% пациенток столкнулись с осложнением 3 степени по CTCAE 4.0)
 - трансаминаземия с частотой 15,6 % (5,8% столкнулись с осложнением 3 степени по CTCAE 4.0)
 - стоматиты - 15,2% (0,2 % - 3 степени по CTCAE 4.0)

* Согласно существующим данным, фебрильная нейтропения при терапии CDK4/6 - ингибиторами возникает лишь у 1 - 3% пациенток. [5]

** Постмаркетинговый анализ свидетельствует о риске тромбэмболических осложнений в 3,5 % при применении всех CDK4/6 ингибиторов, в том числе в виде

тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии при приеме абемациклиба, HR 1.97, 1.45–2.69[4]

Место в клинических рекомендациях и гайдлайнах

- Результаты MONARCH 3 стало основанием для вхождения абемациклиба в зарубежные гайдлайны ([NCCN](#), [ESMO](#), [ASCO](#)), а также в российские рекомендации ([AOP](#), [RUSSCO](#)) как варианта лекарственного лечения как пременопаузальных, постменопаузальных пациенток с HR+HER2 - метастатическим раком молочной железы в первой линии терапии, т.е. у тех пациенток, у которых ранее не было системной терапии по поводу метастатического заболевания [6-10]

Портрет пациентки, которая получает пользу от добавления абемациклиба к гормонотерапии в первой линии лечения, согласно MONARCH 3

- Пациентки в постменопаузе
- Отсутствие возможности проведения радикального лечения по поводу заболевания (локарегионарный рецидив либо метастатическое заболевание)
- Подтвержденный гистологически гормоночувствительный HER2 - негативный рак молочной железы
- Позднее прогрессирование заболевания (спустя 12 и более месяцев) после адъювантной гормонотерапии
- Пациентка ранее не получала CDK4/6 - ингибиторы и какую либо терапию по поводу метастатического заболевания
- Удовлетворительная функция внутренних органов и костного мозга
- Отсутствие у пациентки неконтролируемой сопутствующей патологии (в особенности со стороны желудочно - кишечного тракта)
- Статус ECOG 0 -1 (*пациентки с ECOG 2 и выше не включались в исследование*)
- Наличие висцеральных метастазов либо костного поражения, либо и того и другого - эффективность прослеживалась во всех подгруппах, наиболее выражено - при висцеральном поражении
- Несмотря на то, что в MONARCH 3 не включались пациентки с метастатическим поражением ЦНС, пациентки с метастазами в головном мозге могут получить пользу от применения абемациклиба, хоть и весьма скромную.
 - Об этом свидетельствуют результаты [исследования](#) II фазы, где частота объективного интракраниального ответа при применении абемациклиба составляла 5,9%, а контроль над заболеванием был достигнут у 24% пациенток [11]
- Абемациклиб, исходя из результатов в отношении общей выживаемости, кажется не самым оптимальным режимом терапии первой линии при метастатическом HR+HER2 - раке молочной железы.

Библиографический список

1. [Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen SC, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017](#)
2. [Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, Frenzel M, Hardebeck MC, Cox J, Barriga S, Toi M, Iwata H, Goetz MP. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2019](#)
3. [**Overall Survival in Two Monarch Trials of Abemaciclib in Advanced Breast Cancer** By Caroline Helwick October 10, 2023 - Supplement: Breast Cancer Almanac](#)
4. [Raschi E, Fusaroli M, Ardizzoni A, Poluzzi E, De Ponti F. Thromboembolic Events with Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in the FDA Adverse Event Reporting System. Cancers \(Basel\). 2021](#)
5. [Ettl J. Management of Adverse Events Due to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors. Breast Care \(Basel\). 2019](#)
6. [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology \(NCCN Guidelines®\) Breast Cancer Version 4.2023 — March 23, 2023](#)
7. [2019 ASCO Annual Meeting Highlights for the Advanced Practitioner: Breast Cancer. J Adv Pract Oncol. 2019](#)
8. [Gennari A et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021](#)
9. [Cristofanilli M et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. Clin Cancer Res. 2022](#)
10. [**Richard S. Finn** et al. Overall survival \(OS\) with first-line palbociclib plus letrozole \(PAL+LET\) versus placebo plus letrozole \(PBO+LET\) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer \(ER+/HER2– ABC\): Analyses from PALOMA-2. 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003 Journal of Clinical Oncology 40, no. 17_suppl \(June 10, 2022\)](#)